

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



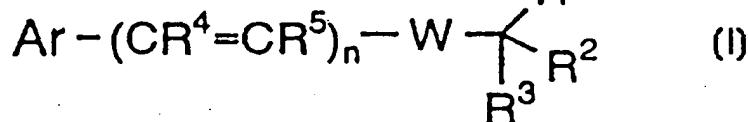
(51) 国際特許分類6 C07C 211/27, 211/28, 291/04, 255/58, C07D 333/20, A61K 31/38, 31/15, 31/135, 31/275, C07D 317/28, A61K 31/335, C07D 521/00, 207/335, A61K 31/40, C07D 231/12, A61K 31/415, C07D 213/42, A61K 31/44		A1	(11) 国際公開番号 WO98/13332
			(43) 国際公開日 1998年4月2日 (02.04.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03377			永田 龍(NAGATA, Ryu)[JP/JP] 〒662 兵庫県西宮市川東町6-12 Hyogo, (JP)
(22) 国際出願日 1997年9月22日 (22.09.97)			(74) 代理人 井理士 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 法務部内 Osaka, (JP)
(30) 優先権データ 特願平8/277545	1996年9月26日 (26.09.96)	JP	(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者 ; および			
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 池田和仁(IKEDA, Kazuhito)[JP/JP] 〒659 兵庫県芦屋市楠町15-10 住友化学芦屋社宅106 Hyogo, (JP)			
龍野 徹(TATSUNO, Tohru)[JP/JP] 〒651-24 兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡610番地の22 Hyogo, (JP)			
小河宏城(OGO, Hiroki)[JP/JP] 〒569 大阪府高槻市玉川1丁目9-1			
住友化学商機アパート311 Osaka, (JP)			
増本秀治(MASUMOTO, Shuji)[JP/JP] 〒569 大阪府高槻市玉川1丁目9-1			
住友化学商機アパート203 Osaka, (JP)			
藤林達也(FUJIBAYASHI, Tatsuya)[JP/JP] 〒662 兵庫県西宮市丸橋町4-15 住友製薬西宮寮108 Hyogo, (JP)			

(54) Title: NITRONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 ニトロン誘導体

(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as the remedies for nerve degeneration diseases such as neuropil degeneration diseases, wherein Ar is optionally substituted phenyl or an optionally substituted aromatic heterocyclic group; n is 0, 1 or 2; W is -CH₂NH- or -CH=N(O)-; R¹, R² and R³ are each independently optionally substituted alkyl, carboxyl or alkoxy carbonyl, provided two of R¹, R² and R³ may form together with the carbon atoms to which they are bonded a cycloalkane ring, or R¹, R² and R³ may form together with the carbon atom to which they are bonded a bicycloalkane or tricycloalkane ring, with the cycloalkane, bicycloalkane and tricycloalkane rings being each optionally substituted; and R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen or optionally substituted alkyl.



明細書

ニトロン誘導体

5 技術分野

本発明は医薬として有用なニトロン誘導体およびその前駆体に関する。本発明に係るニトロン誘導体およびその前駆体は、神経網膜変性疾患等の神経変性疾患に対する治療剤として有用である。

10 背景技術

フェニルt-ブチルニトロン (PBN) 等のニトロン誘導体は、従来より ESR (電子スピン共鳴) によるフリーラジカルの検出の目的とするスピントラップ剤として用いられてきた。J. Org. Chem., 57, 2624(1992)には、PBNに種々の置換基が1個導入された誘導体の合成と、そのスピントラップ剤としての効果について記載されている。

PBN等のニトロン誘導体が、抗酸化剤として作用し、活性酸素による障害が係わる病態 (例えば、虚血、感染症、炎症、放射線障害、薬物中毒に起因する中枢神経系や末梢神経系および末梢臓器の障害等) に対する治療剤として有用であることが示唆されている (WO 91/5552, WO 92/22290, WO 95/17876, J. Biol. Chem., 271, 3097(1996))。しかし、かかる化合物が神経網膜変性疾患に対して有効であるかについては記載されていない。また、光による網膜障害に活性酸素などのフリーラジカルが関与することが示唆されている (A. M. Van Der Hagen, et al., J. Am. Optom. Assoc., 64, 871(1993))。

特開昭 54-2324 号公報には、N-t-ブチル-4-クロロベンジルアミン、N-t-ブチル-2, 4-ジクロロベンジルアミン等を合成中間体として用いた殺虫剤に有用な化合物の合成について記載されている。

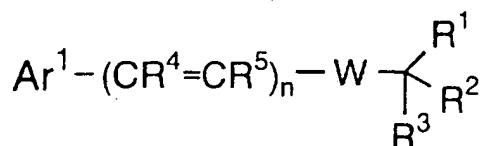
トリシクロアルカン環は置換されていてもよい。

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子または置換されてもよいアルキルを表す。]

で表される化合物またはその薬学上許容される塩を含有する神経網膜変性疾患の

5 治療剤、および

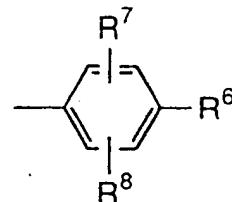
[2] 式2：



[式中、n、W、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、前記と同義である。

Ar¹は、置換されてもよい5員環芳香族複素環基、または、

10 式3：



(R⁶は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノまたはニトロを表す。R⁷は、水素原子または置換基を表す。R⁸は、置換基を表す。) で表される基を表す。

ただし、Wが-C H₂ N H-である場合は、Ar¹はジクロロフェニルではない。

15 で表される化合物またはその薬学上許容される塩に関する。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1-3個の原子を含む5員環または6員環の芳香族複素環基等が挙げられる。5員環芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1-3個の原子を含む5員環の芳香族複素環基等が挙げられ、好ましい具体例としては、例え

挙げられ、さらに好ましくは、ハロゲン原子が挙げられ、特に好ましくは、フッ素原子が挙げられる。

置換フェニルにおいて、その置換基の数は、例えば1、2または3が挙げられ、好ましくは1または2が挙げられ、さらに好ましくは2が挙げられる。その置換基の好ましい置換位置としては4位が挙げられ、複数の置換基を有する場合には、5 2,4位が挙げられる。

アルキルとしては、例えば直鎖または分岐鎖の炭素数6以下のアルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、2-10 メチルプロピル、ペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、3-エチルブチル等が挙げられる。

アルコキシとしては、例えば直鎖または分岐鎖の炭素数6以下のアルコキシが挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、2-メチルプロポキシ、ペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、15 ヘキシルオキシ、3-エチルブトキシ等が挙げられる。

アルコキシアルコキシとは、アルコキシで置換されたアルコキシを意味する。

アルコキシカルボニルとは、アルコキシで置換されたカルボニルを意味する。

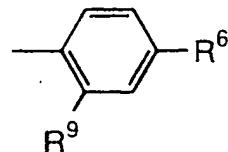
ハロゲン置換アルキルおよびハロゲン置換アルコキシとは、それぞれ1または複数のハロゲン原子が置換したアルキルおよびアルコキシを意味し、好ましい例20 としては、それぞれ例えばトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

アルカノイルオキシおよびアルカノイルアミノにおけるアルカノイルとしては、例えば直鎖または分岐鎖の炭素数6以下のアルカノイルが挙げられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソ25 バレリル、ピバロイル、2-メチルブチリル、ヘキサノイル等が挙げられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数3から8のシクロアルキルが挙げられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、

(R⁶、R⁷およびR⁸は、前記と同義である。)で表される基が挙げられ、さらに好ましくは、2-チエニルおよび

式4：



5 (R⁶は、前記と同義である。R⁹は、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロゲン置換アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはアルキル置換カルバモイルを表す。)で表される基が挙げられ、特に好ましくは2-チエニル、およびハロゲン原子2個が2、4位に置換したフェニルが挙げられる。

10 式1および式2におけるR¹、R²およびR³としては、好ましくは置換されてもよいアルキルが挙げられ、さらに好ましくはアルキルが挙げられ、特に好ましくはメチルが挙げられる。

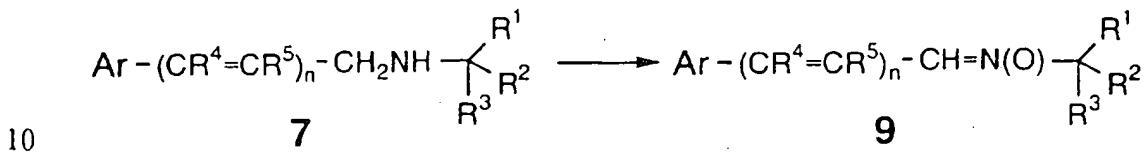
式1および式2におけるWとしては、好ましくは-C≡N (O)-が挙げられる。

15 式1および式2におけるnとしては、好ましくは0または1が挙げられ、特に好ましくは0が挙げられる。

薬学上許容される塩としては、例えば薬学上許容される無機酸、有機酸との付加塩が挙げられる。無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸等が挙げられる。有機酸としては、例えば酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマール酸等が挙げられる。また、式1または式2で表される化合物およびその薬学上許容される塩には、それらの水和物等の溶媒和物も含まれる。式1または式2の化合物には、互変異性体が存在する場合はこれらの互変異性体も含まれる。式1または式2の化合物に幾何異性体が存在する場合はこれらの各異性体の混合物や単離されたものも含まれる。

酸エチル、THF、ジエチルエーテル、メタノールまたはエタノール等が挙げられる。酸としては、例えばパラトルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、酢酸のようなプロトン酸、オキシ塩化リン、三フッ化ホウ素、塩化亜鉛のようなルイス酸が挙げられる。反応温度としては室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。

5 式8の化合物は、常法にしたがって容易に合成することができ (J. Org. Chem., 57, 2624(1992))、例えば、N-ヒドロキシ-*t*-ブチルアミンは1, 1-ジメチルニトロエタンを酢酸存在下、亜鉛で還元することにより得ることができる。なお、式8の化合物を反応系中で発生させ、そのまま反応を行うこともできる。



(式中、Ar、n、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は前記と同義である。)

式7の化合物を適当な酸化剤で酸化することで、本発明に係る式9の化合物を得ることもできる (J. Org. Chem., 55, 1736(1990))。酸化反応は、タンクステン酸ナトリウム等の触媒存在下、過酸化水素水等の酸化剤を用いて行うことができる。適当な有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応の温度としては、0°Cから溶媒の沸点の範囲等が挙げられ、好ましくは室温が挙げられる。

20 式1または式2の化合物は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン溶媒、ヘキサン等の炭化水素溶媒、水等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、式1または式2の化合物は常法に従って薬学上許容される塩にすることができ、その後再結晶等を行うこともできる。

実施例 2

 α - (2, 4-ジクロロフェニル) - N - t - ブチルニトロンの製造

2, 4-ジクロロベンズアルデヒド(462.1 mg, 2.64 mmol)、1, 1-ジメチルニトロエタン(543.1 mg, 5.27 mmol)、亜鉛(514.8 mg, 7.88 mmol)のエタノール(3.0 ml)懸濁液に 5°C 搅拌下、酢酸(944.8 mg, 15.7 mmol)を滴下し、滴下後室温で一日搅拌した。反応液の酢酸亜鉛をろ別し、ろ液を濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)した。

収量 436.6 mg(67%)

1 H - NMR (CDCl₃) 1.62(s, 9H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.43(d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.04(s, 1H), 9.39(d, 1H, J = 8.9 Hz)

実施例 3

 α - (2-メトキシフェニル) - N - t - ブチルニトロンの製造

2-メトキシベンズアルデヒド(622.4 mg, 4.57 mmol)、1, 1-ジメチルニトロエタン(942.7 mg, 9.14 mmol)、亜鉛(896.3 mg, 13.7 mmol)のエタノール(15 ml)懸濁液に 5°C 搅拌下、酢酸(1.65g, 27.5 mmol)を滴下し、滴下後室温で一日搅拌した。反応液を 5 °C に冷却して酢酸亜鉛をろ別し、ろ液を濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)した。

収量 877.2 mg(93%)

1 H - NMR (CDCl₃) 1.61(s, 9H), 3.87(s, 3H), 6.89(d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.02(t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.32-7.39(m, 1H), 8.05(s, 1H), 9.36(dd, 1H, J = 1.7, 7.9 Hz)

実施例 4

 α - (2-フルオロフェニル) - N - t - ブチルニトロンの製造

2-フルオロベンズアルデヒド(332.3 mg, 2.68 mmol)、1, 1-ジメチルニトロエタン(547.5 mg, 5.31 mmol)、亜鉛(514.6 mg, 7.87 mmol)のエタノール(3.0 ml)懸濁

7.53(s, 1H), 8.31-8.36(m, 2H)

実施例7

α -(2, 6-ジフルオロフェニル)-N-*t*-ブチルニトロンの製造

5 2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド(374.7 mg, 2.64 mmol)、1, 1-ジメチルニトロエタン(541.6 mg, 5.25 mmol)、亜鉛(517.0 mg, 7.91 mmol)のエタノール(3.0 ml)懸濁液に5°C攪拌下、酢酸(940.5 mg, 15.7 mmol)を滴下し、滴下後室温で5時間攪拌した。反応液の酢酸亜鉛をろ別し、ろ液を濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 5/2 - 2/1)した。

10 収量 488.2 mg(87%)

¹H-NMR (CDCl₃) 1.64(s, 9H), 6.93(dd, 2H, J = 8.2, 8.2 Hz), 7.27-7.38(m, 1H), 7.58(s, 1H)

実施例8

α -(4-(1-イミダゾリル)フェニル)-N-*t*-ブチルニトロンの製造

1, 1-ジメチルニトロエタン(261.2 mg, 2.53 mmol)、亜鉛(247.0 mg, 3.78 mmol)のエタノール(3.0 ml)懸濁液に5°C攪拌下、酢酸(451.8 mg, 7.52 mmol)を滴下し、滴下後室温で30分間攪拌した。反応液を再び5°Cに冷却し、攪拌下、4-(1-イミダゾリル)ベンズアルデヒド(216.5 mg, 1.26 mmol)を滴下し、滴下後室温で一晩攪拌した。反応液の酢酸亜鉛をろ別し、ろ液を濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 10/1)した。

25 収量 126.5 mg(41%)

¹H-NMR (CDCl₃) 1.64(s, 9H), 7.22(d, 1H, J = 1.0 Hz), 7.34(s, 1H), 7.45(d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.61(s, 1H), 7.93(s, 1H), 8.44(d, 2H, J = 8.7 Hz)

25

実施例9

α -(2-ピリジル)-N-*t*-ブチルニトロンの製造

(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 - 2/3) した。

収量 421.6 mg(87%)

¹ H-NMR (CDCl₃) 1.57(s, 9H), 6.30-6.33(m, 1H), 6.50-6.53(m, 1H), 6.93-6.94(m, 1H), 7.52(s, 1H), 12.01(brs, 1H)

5

実施例 1 2

α -(4-ピラゾリル)-N-t-ブチルニトロンの製造

1, 1-ジメチルニトロエタン(546.0 mg, 5.29 mmol)、亜鉛(515.5 mg, 7.89 mmol)のエタノール(3.0 ml)懸濁液に 5°C 搅拌下、酢酸(950.0 mg, 15.8 mmol)を滴下し、滴下後室温で 45 分間搅拌した。反応液を再び 5°C に冷却し、搅拌下、ピラゾール-4-カルバルデヒド(255.4 mg, 2.66 mmol)を加え、加えた後室温で一日搅拌した。反応液の酢酸亜鉛をろ別し、ろ液を濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 10/1)した。

収量 226.3 mg(51%)

15 ¹ H-NMR (CDCl₃) 1.60(s, 9H), 6.56(d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.64(d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.71(s, 1H), 8.43(brs, 1H)

△

△

実施例 1 3

α -(2-フェニルエテニル)-N-t-ブチルニトロンの製造

20 シンナムアルデヒド(769.8 mg, 5.82 mmol)、1, 1-ジメチルニトロエタン(1.20g, 11.6 mmol)、亜鉛末(1.14g, 17.4 mmol)のエタノール(30 ml)懸濁液に 5°C 搅拌下、酢酸(2.10g, 35.0 mmol)を滴下し、滴下後室温で 3 時間搅拌後 6 日間放置した。反応液を 5°C に冷却して酢酸亜鉛をろ別し、ろ液を濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 - 酢酸エチル only)した。

25 収量 541.4 mg(46%)

¹ H-NMR (CDCl₃) 1.56(s, 9H), 7.01(d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.28-7.38(m, 3H), 7.43-7.58(m, 4H)

¹H-NMR (CDCl₃) 8.32(brs, 3H), 3.42(s, 5H), 1.46 (s, 6H) 賽諾尼。

2) α - (2, 4-ジフルオロフェニル) - N - [ジメチル (メトキシメトキシメチル) メチル] ニトロン

2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド(293.3 mg, 2.06 mmol)、2-メチル-2-ニトロ-1-(メトキシメトキシ) プロパン(382.7 mg, 2.35 mmol)、亜鉛末(266 mg, 4.07 mmol)のエタノール(5 ml)懸濁液を氷冷により 0°C とし、酢酸(0.46 ml, 8.0 mmol)を滴下した。滴下終了後徐々に室温に戻して 19 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製することにより、標題化合物(361.9 mg; 56%)を得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) 9.43(td, J = 8.7, 6.9 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.84(dd, J = 11.2, 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.81(s, 2H), 3.33(s, 3H), 1.61(s, 6H)

実施例 17

15 α - (2, 4-ジフルオロフェニル) - N - [ジメチル (アセトキシメチル) メチル] ニトロンの製造

1) 2-メチル-2-ニトロ-1-アセトキシプロパン

2-メチル-2-ニトロ-1-プロパノール(375.4 mg, 3.15 mmol)、トリエチルアミン(0.80 ml, 5.74 mmol)のジクロロメタン(5 ml)溶液に無水酢酸(0.34 ml, 3.60 mmol)を加え、2.5 時間攪拌した。反応溶液の溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/エーテル = 3/1) で精製することにより、標題化合物(467.8 mg; 92%)を得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) 4.40(s, 2H), 2.08(s, 3H), 1.62(s, 6H)

2) α - (2, 4-ジフルオロフェニル) - N - [ジメチル (アセトキシメチル) メチル] ニトロン

2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド(428.2 mg, 3.01 mmol)、2-メチル-2-ニトロ-1-アセトキシプロパン(467.8 mg, 2.90 mmol)、亜鉛末(321.7 mg, 4.92

実施例 1

3. 4-371ルホウスルツルテ (289.1 mg, 2.03 mmol). 2-アセチル-2-

ml) 醇溶液在水浴(25°C) 0.69 ml、酇(0.69 ml, 12.0 mmol) 在暗下贮存。隔天移入

《韓詩外傳》卷二《哀公》、《韓詩外傳》卷三《哀公》、《韓詩外傳》卷四《哀公》。

1H), 7.52(s, 1H), 7.18(dt, δ = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 1.61(s, 9H)

6 127 6 (7 30 0 1 100) (1 12 1)

美地圖二〇

□ 2 □ 9 = 51

第15章 1950年代的小说潮流(上) 潮流下篇

（1/01 = 11/01/2011）

卷之三十一

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 9.16-9.08(m, 1H), 7.84(d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.07-

7.01(m, 2H), 1.62(s, 9H)

実施例21

25 遊戲口語

$$1) N = (2, 4 - \sqrt{7})\mathbb{Z}[\sqrt{7}] = \mathbb{Z}[\sqrt{7}] - N = (\mathbb{Z}[\sqrt{7}])^{\times} \quad (t = 7)$$

α -(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-[ジメチル(t -ブチルジメチルシリキシメチル)メチル]ニトロン(688.3 mg, 2.00 mmol)のTHF(20 ml)溶液を氷冷により0°Cとし、フッ化水素ピリジン(1 ml)を注意深く加えた。徐々に室温とし、7時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで3回抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を留去し、析出した白色結晶をヘキサンで洗浄することにより標題化合物(317.3 mg; 69%)を得た。

1H -NMR (CDCl₃) 9.35 (td, 1H, J = 8.7, 6.9 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.87 (ddd, 1H, J = 11.2, 8.7, 2.6 Hz), 3.94 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.80 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 1.61 (s, 6H)

10

実施例2 2

α -(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-[ジメチル(ベンジロキシメチル)メチル]ニトロンの製造

1) 2-メチル-2-ニトロ-1-ベンジロキシプロパン

15 2-メチル-2-ニトロ-1-プロパノール(2.3975 g, 20.13 mmol)、酸化銀(I)(4.6385 g, 20.02 mmol)のDMF 25 ml懸濁液に臭化ベンジル(2.65 ml, 22.28 mmol)を加えて48時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を5%硫酸水素カリウム水溶液に加え、酢酸エチル/トルエン = 1/1で3回抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー(トルエンのみ)で精製することにより標題化合物(639.4 mg; 15%)を得た。

1H -NMR (CDCl₃) 7.38-7.25 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.59 (s, 6H)

2) α -(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-[ジメチル(ベンジロキシメチル)メチル]ニトロン

2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド(443.7 mg, 3.12 mmol)、2-メチル-2-ニトロ-1-ベンジロキシプロパン(639.4 mg, 3.06 mmol)、亜鉛末(326.4 mg, 4.99

氷冷により 0°C とし、塩化チオニル(1.46 ml, 20.02 mmol)のメタノール 10 ml 溶液を滴下した。滴下終了後徐々に室温とし、24 時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に加え、エーテルで 3 回抽出し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/エーテル = 5/1) で精製することにより、標題化合物 5 (1.6743 g; 97%)を得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) 7.99 (td, 1H, J = 8.2, 6.6 Hz), 6.98-6.84 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)

2) 2-フルオロ-4-メトキシ安息香酸メチルおよび4-フルオロ-2-メトキシ 10 安息香酸メチル

2, 4-ジフルオロ安息香酸メチル(1.5249 g, 8.76 mmol)のメタノール 10 ml 溶液を氷冷により 0°C とし、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液)(1.9860 g, 10.29 mmol)を加えた。徐々に室温とし、24 時間攪拌した。反応溶液を水に加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラ 15 フィー (ヘキサン/エーテル = 10/1) で精製することにより、標題化合物である 2-フルオロ-4-メトキシ安息香酸メチル(618.2 mg; 38%)と 4-フルオロ-2-メトキシ安息香酸メチル(442.2 mg; 27%)を得た。

2-フルオロ-4-メトキシ安息香酸メチル

¹ H-NMR (CDCl₃) 7.90 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 6.72 (ddd, 1H, J = 8.7, 2.3, 0.7 Hz), 6.64 (dd, 1H, J = 12.5, 2.3 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)

4-フルオロ-2-メトキシ安息香酸メチル

¹ H-NMR (CDCl₃) 7.86 (dd, 1H, J = 9.1, 6.8 Hz), 6.71-6.64 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)

25 3) 2-フルオロ-4-メトキシベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム(71.6 mg, 1.89 mmol)のTHF 3 ml 懸濁液に、2-フルオロ-4-メトキシ安息香酸メチル(273.3 mg, 1.48 mmol)のTHF 3 ml 溶液

1) 4-フルオロ-2-メトキシベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム(94.6 mg, 2.49 mmol)のTHF 3 ml 懸濁液に、実施例23-2)で得られた4-フルオロ-2-メトキシ安息香酸メチル(442.2 mg, 2.40 mmol)のTHF 3 ml 溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応溶液に水-THF混合溶液を滴下したのち水に加え、酢酸エチルで3回抽出し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を留去することにより、粗標題化合物(310.8 mg; 83%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.23 (dd, 1H, J = 8.6, 6.6 Hz), 6.68-6.59 (m, 2H), 4.64 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.13 (t, 1H, J = 6.3 Hz)

10 2) 4-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド

4-フルオロ-2-メトキシベンジルアルコール(310.8 mg, 1.99 mmol)のDMSO 7 ml 溶液に、トリエチルアミン(0.84 ml, 6.03 mmol)を加え、三酸化硫黄ピリジン錯塩(938.6 mg, 5.90 mmol)を発熱の様子を見ながらゆっくり加え、1時間攪拌した。反応溶液を5%硫酸水素カリウム水溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製することにより、標題化合物(293.3 mg; 96%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 10.36 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 8.6, 6.9 Hz), 6.73 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.3, 0.8 Hz), 6.69 (dd, 1H, J = 10.6, 2.3 Hz), 3.93 (s, 3H)

20

3) α -(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-t-ブチルニトロン

4-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド(293.3 mg, 1.90 mmol)を用い、実施例1と同様の反応を行うことにより、標題化合物(405.7 mg; 95%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 9.44 (dd, 1H, J = 8.9, 7.3 Hz), 7.95 (s, 1H), 6.71 (td, 1H, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.60 (dd, 1H, J = 10.8, 2.3 Hz), 3.87 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)

2-多口口-4-7)水口氣口子7孔乙K(316.6 mg, 2.00 mmol)使用、重聯例1乙同様の反応を行った乙乙K)、標題化合物(387.8 mg, 84%)を得た。

實驗例 3.2 25
a - (2 - 5 口口 - 4 - 7 口口口 7 口口口 = 11) - N - t - 7 口口口 = 11 口口口 7 口口口

実施例3-2

20 (272.3 mg; 45%, 2 工程) 花得失。
¹ H-NMR (CDCl₃) δ 8.37 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.62 (s, 1H), 1.62 (s, 9H)

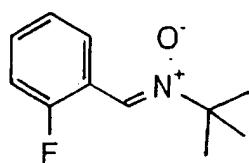
實驗例 3 0.2mol/L-NaCl (4-57171311×10⁻³mol/L) -N- t-7 手洗液 325ml
595.3 mg)、42.6 克十二烷基苯磺酸鈉 2 水和物 (105.7 mg, 0.320 mmol) 0.4 克 /
100.5 ml 滴液含水溶液 (1.0°C) 0.05 L, 31% 漂白水素水 (786.2 mg, 7.17 mmol) 在滴
不下。滴下終了後你必須溫和 14 輕開罐頭瓶。反應溶液含水 (加水)、配製
工具 (3 回抽出)、MgSO₄ (乾燥)。溶液含留去 (乙二) 力分子水口子小刀子
1/1 - 1/1) (乙精製水乙二乙二)、漂白化合物
1/1 (八水乙二) / 鋼鐵工具 = 2/1

題31 例題範囲

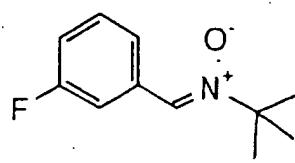
1H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H, *j* = 8.4 Hz), 7.47 (d, 2H, *j* = 8.4 Hz), 3.79 (s, 2H), 1.17 (s, 9H) (s, 9H).

4-乙基-2-溴-2-丁基己基溴化镁(392.9 mg, 3.00 mmol)、 t -丁基溴化镁(227.3 mg, 3.10 mmol)①、2-溴乙基溴化镁(10 mL)、 H_2O_2 饱和水溶液 $\geq 10\text{ mL}$ 、 NaBH_4 (0.1, 0.8567 g, 4.04 mmol)在加压下、3 脉冲搅拌 $\geq 12\text{ h}$ 、 NaBH_4 (0.17 mL, 2.95 mmol)在加压下、 H_2O_2 加压 ≥ 2.5 脉冲搅拌 $\geq 12\text{ h}$ 。反应回收乙醚和重醇水 $\geq 12\text{ h}$ 、醇醚 ≥ 3 回抽 $\geq 12\text{ h}$ 、 MgSO_4 干燥 $\geq 12\text{ h}$ 。溶解在甲苯 $\geq 12\text{ mL}$ 、粗醚醚化会

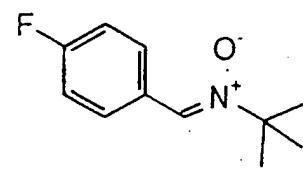
題例 3 0 論述題



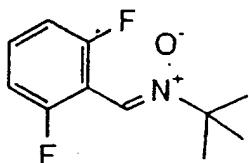
実施例 4



実施例 5

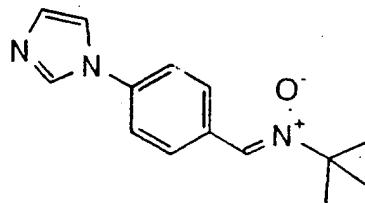


実施例 6

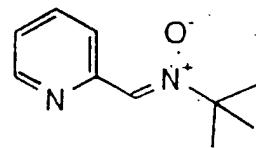


5

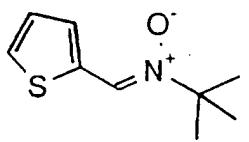
実施例 7



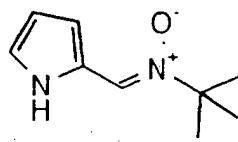
実施例 8



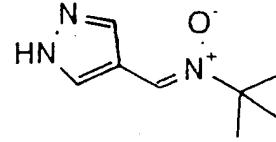
実施例 9



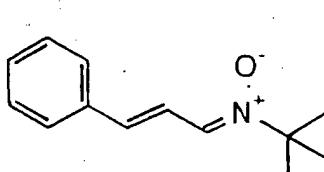
実施例 10



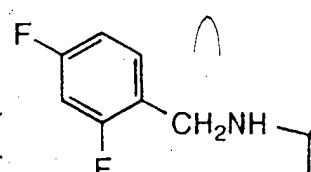
実施例 11



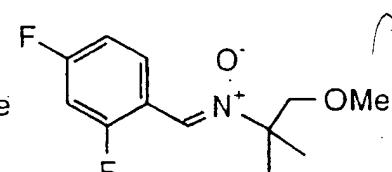
実施例 12

10
10

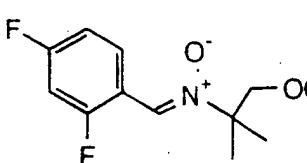
実施例 13



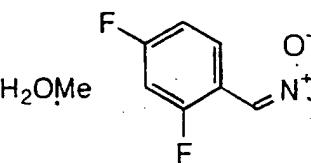
実施例 14



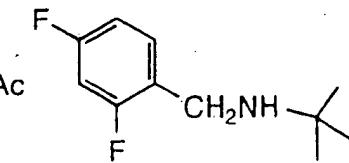
実施例 15



実施例 16

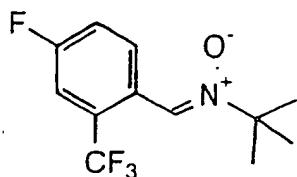


実施例 17

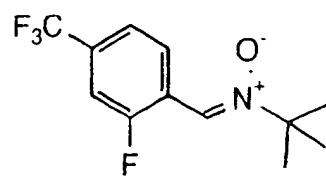


実施例 18

15



実施例 3 3



実施例 3 4

アルビノ（白子）ラットに白色光を連続的に一定時間照射することによって、

5 網膜外顆粒細胞が変性脱落することが知られている (L. M. Rapp, et al., New York: Plenum, 135(1980))。この実験に基づいた連続光照射による網膜障害モデル（ラット）における網膜保護作用を用いて、式 1 または式 2 の化合物またはその薬学上許容される塩の有効性は評価することができる。具体的には下記の試験により、本発明の有効性が示される。

10

実施例 3 5

白色光連続照射障害に対する薬理効果

S D 系雄性ラット（日本チャールズ・リバー）を 8 週令で購入し、1 週間明暗サイクル（8:00-20:00 明期）で飼育後、白色光連続照射障害装置内にて、2 日間 15 飼育した。白色光連続照射障害装置とは、内面が全て鏡張りの縦 1020mm、横 425mm、高さ 520mm のアクリル板で作製した蓋付きの飼育箱である。同装置内の上部から白色蛍光灯で 24 時間連続で照射を行った。この時装置内の平均照度は 174.2 foot candle である。2 日間の飼育後、ラットを暗室内に入れて 1-4 時間暗順応させた。ラットをペントバルビタール麻酔下で脳固定装置に固定し、散瞳薬を点眼、電極を角膜、前額中央、耳たぶ下部に装着して一定の強度の光刺激に対する応答電位を E R G (electroretinogram) により測定した。網膜外顆粒細胞（光受容細胞）に由来する E R G の α 波の振幅により網膜の障害の程度を評価した。被験物質は障害装置内に入る直前およびその翌日の同時刻に腹腔内投与し、保護効果を評価した。

20 前述の実験法にて、ラット 4 匹を用いて、本発明の化合物を 0.5% メチルセルロ

25

表2

	30分後	6時間後
実施例18の化合物の濃度	13.9	2.14
実施例1の化合物の濃度	0.42	1.67

5

産業上の利用可能性

本発明によって、神経網膜変性疾患に対する治療剤を提供することができる。また、神経変性疾患に対する治療剤として有用な新規な化合物を提供することができる。

ミノである請求項 1 記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含有する神経網膜変性疾患の治療剤。

3. n が 0 である請求項 1 または 2 記載の化合物またはその薬学上許容される
5 塩を含有する神経網膜変性疾患の治療剤。

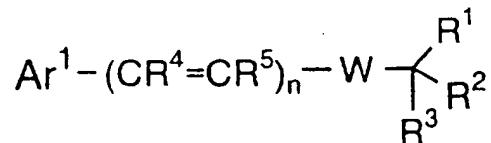
4. Ar が 2-チエニル、または 1 から 3 個のハロゲン原子で置換されてもよいフェニルである請求項 1-3 のいずれか記載の神経網膜変性疾患の治療剤。

10 5. Ar が 2-チエニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、2, 6-ジフルオロフェニルまたは 2, 4-ジクロロフェニルである請求項 1-3 のいずれか記載の神経網膜変性疾患の治療剤。

6. R^1 、 R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、置換されてもよいアルキルで
15 ある請求項 1-5 のいずれか記載の神経網膜変性疾患の治療剤。

7. W が $-CH=N(O)-$ である請求項 1-6 のいずれか記載の神経網膜変性疾患の治療剤。

20 8. 式：



[式中、 n 、 W 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、請求項 1 における意義と同義である。]

Ar^1 は、置換されてもよい 5 員環芳香族複素環基、または、

25 式：

ニトロ、アルキル、ハロゲン置換アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはアルキル置換カルバモイルを表す。) で表される基である請求項 8-10 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

5 12. Ar^1 が、2-チエニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-ブロモフェニルまたは2, 4-ジクロロフェニルである請求項 8-10 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

13. R^1 、 R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、置換されてもよいアルキル 10 である請求項 8-12 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

14. W が $-CH=N(O)-$ である請求項 8-13 のいずれか記載の化合物 またはその薬学上許容される塩。

八

八

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03377

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 95/17876, A1 (Okulahoma Medical Research Foundation), July 6, 1995 (06. 07. 95)	1, 3, 6, 7
A	& AU, 9515527, A & US, 5475032, A & US, 5488145, A & US, 5508305, A & EP, 736004, A1 & JP, 9-507232, A	2, 4, 5, 8-14
Y	N. Nakao et al. 'Antioxidant Treatment Protects Striatal Neurons Against Excitotoxic Insults', Neuroscience, 73(1) (1996) p. 185-200	1, 3, 6, 7
A		2, 4, 5, 8-14
Y	Tahereh Tabatabiae et al. 'In Vivo Trapping of Nitric Oxide in the Brain of Neonatal Rats Treated with the HIV-1 Envelope Protein gp 120: Protective Effects of alpha-Phenyl-tert-butylnitrone', Biochem. Biophys. Res. Commun., 221(1996) p. 386-390	1, 3, 6, 7
A		2, 4, 5, 8-14
Y	D.W. Newell, et al. 'Glutamate and Non-Glutamate Receptor Mediated Toxicity Caused by Oxygen and Glucose Deprivation in Organotypic Hippocampal Cultures', J. Neuroscience, 15(11) (1995) p. 7702-7711	1, 3, 6, 7
A		2, 4, 5, 8-14
Y	J.B. Schultz et al. 'Neuroprotective Strategies for Treatment of Lesions Produced by Mitochondrial Toxins: Implications for Neurodegenerative Diseases', Neuroscience, 71(4) (1996) p. 1043-1048	1, 3, 6, 7
A		2, 4, 5, 8-14
Y	A.M. van der Hagen et al. 'Free Radicals and Antioxidant supplementation: A Review of their Roles in Age-Related Macular Degeneration', J. Am. Optometric Assoc., 64(12) (1993) p. 871-878	1 - 14
X	Samy B. Said et al. 'Synthesis of 2-Alkyl-3-Vinyloxaziridines as Potential Antitumor Agents', Liebigs. Ann. Chem., (5) (1990) p. 461-464, p. 461, right column, 4e	8, 13, 14
A		1-7, 9-12
X	JP, 44-23322, B1 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), October 3, 1969 (03. 10. 69) (Family: none)	8, 9, 13, 14
A		1-7, 10-12
X	JP, 49-135962, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), December 27, 1974 (27. 12. 74) (Family: none)	8, 9, 13, 14
A		1-7, 10-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03377

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D317/28, A61K31/335, C07D521/00, C07D207/335, A61K31/40,
C07D231/12, A61K31/415, C07D213/42, A61K31/44

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 92/22290, A1 (OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION) 23. 12月, 1992 (23. 12. 92) & EP, 590072, A1 & US, 5622994, A & AU, 9222614, A	1-14
Y	JP, 5-505792, A (OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION) 26. 8月, 1993 (26. 08. 93) & WO, 91/05552, A1 & US, 5025032, A & AU, 9066133, A & EP, 496796, A1 & DE, 69012138, A1 & US, 5405874, A & US, 5578617, A & JP, 9-25263, A & US, 5681965, A	1-3, 6, 7
A		4, 5, 8-14
Y	WO, 95/17876, A1 (OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION) 6. 7月, 1995 (06. 07. 95) & AU, 9515527, A & US, 5475032, A & US, 5488145, A & US, 550 8305, A & EP, 736004, A1 & JP, 9-507232, A	1, 3, 6, 7
A		2, 4, 5, 8-14
Y	N. Nakao et al. 'Antioxidant Treatment Protects Striatal Neurons Against Excitotoxic Insults', Neuroscience, 73(1) (1996) p.185-200	1, 3, 6, 7
A		2, 4, 5, 8-14
Y	Tahereh Tabatabaei et al. 'In Vivo Trapping of Nitric Oxide in the Brain of Neonatal Rats Treated with the HIV-1 Envelope Protein gp 120: Protective Effects of alpha-Phenyl-tert-butylnitrone', Biochem. Biophys. Res. Commun., 221(1996) p.386-390	1, 3, 6, 7
A		2, 4, 5, 8-14
Y	D.W. Newell, et al. 'Glutamate and Non-Glutamate Receptor Mediated Toxicity Caused by Oxygen and Glucose Deprivation in Organotypic Hippocampal Cultures', J. Neuroscience, 15(11) (1995) p.7702-7711	1, 3, 6, 7
A		2, 4, 5, 8-14
Y	J.B. Schultz et al. 'Neuroprotective Strategies for Treatment of Lesions Produced by Mitochondrial Toxins: Implications for Neurodegenerative Diseases', Neuroscience, 71(4) (1996) p.1043-1048	1, 3, 6, 7
A		2, 4, 5, 8-14
Y	A.M. van der Hagen et al. 'Free Radicals and Antioxidant supplementation: A Review of their Roles in Age-Related Macular Degeneration', J. Am Opto- metric Assoc., 64(12) (1993) p.871-878	1-14
X		
A		
X	Samy B. Said et al. 'Synthesis of 2-Alkyl-3-Vinyloxaziridines as Potential Antitumor Agents', Liebigs Ann. Chem., (5) (1990) p.461-464 P.461右欄 4e	8, 13, 14
A		1-7, 9-12
X	JP, 44-23322, B1 (大日本製薬株式会社) 3. 10月, 1969 (03. 10. 69) (ファミリーなし)	8, 9, 13, 14
A		1-7, 10-12
X	JP, 49-135962, A (大日本製薬株式会社) 27. 12月, 1974 (27. 12. 74) (ファミリーなし)	8, 9, 13, 14
A		1-7, 10-12
X	Chem. Abstr., vol.55 (1961) the abstract No.23559i	8, 10, 13
A		1-7, 9, 11-12, 14

(11) International Publication No.

WO98/13332

(43) International Publication Date

April 2, 1998 (02.04.98)

(21) International Application No.

PCT/JP97/03377

(22) International Application Date

September 22, 1997 (22.09.97)

(30) Priority Claim Data

Japanese Patent Application No. 8-277545

September 26, 1996 (26.09.96) JP

(71) Applicant (For all designated states except the United States)

Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd. [JP/JP]

2-2-8, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 541 (JP)

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (Only for the United States)

IKEDA, Kazuhito [JP/JP]

Sumitomo Kagaku Ashiya Shataku #106, 15-10, Kusunoki-cho, Ashiya-shi, Hyogo-ken 659 (JP)

TATSUNO, Tohru [JP/JP]

613-22, Iwaoka, Iwaoka-cho, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo-ken 651-24 (JP)

OGO, Hiroki [JP/JP]

Sumitomo Kagaku Takatsuki Apartments #311, 1-9-1, Tamagawa, Takatsuki-shi, Osaka 569 (JP)

MATSUMOTO, Shuji [JP/JP]

Sumitomo Kagaku Takatsuki Apartments #203, 1-9-1, Tamagawa, Takatsuki-shi, Osaka 569 (JP)

FUJIBAYASHI, Tatsuya [JP/JP]

Sumitomo Seiyaku Nishinomiya Ryo #108, 4-15, Maruhashi-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo-ken

662 (JP)

SPECIFICATION

Nitron Derivatives

Technical Field

The present invention relates to pharmaceutically effective nitron derivatives and the precursors thereof. The nitron derivatives and the precursors thereof according to the present invention are effective as treatment drugs for retinal neurodegenerative diseases or other neurodegenerative diseases.

Prior Art

Phenyl t-butyl nitron (PBN) and other nitron derivatives has been used as a spin trapping agent for the purpose of detection of free radicals by ESR (electron spin resonance). In *J. Org. Chem.*, 57, 2624 (1992), the synthesis of various derivatives of PBN through the introduction of one substituent group and their effectiveness as a spin trapping agent is described.

PBN and other nitron derivatives act as antioxidants, and it has been suggested that they are useful as treatment drugs for conditions that involve damage due to active oxygen (e.g., ischemia, infection, inflammation, radiation damage, damage to the central nervous system, peripheral nervous system and peripheral organs arising from drug intoxication) (WO 91/5552, WO 92/22290, WO 95/17876, *J. Biol. Chem.*, 271, 3097 (1996)). However, this literature does not mention whether or not these compounds are effective with respect to retinal neurodegenerative diseases. In addition, it has been suggested that active oxygen and other free radicals contribute to retinal damage due to light (A.M. Van Der Hagen, et al., *J. Am. Optom. Assoc.*, 64, 871 (1993)).

Japanese Patent Application Public Disclosure No. 54-2324 recites the synthesis of a compound that is effective as a pesticide using N-t-butyl-4-chlorobenzylamine, N-t-butyl-2,4-dichlorobenzylamine, or the like as a synthesis intermediate.

Disclosure of the Invention

The purpose of the present invention is to provide a novel compound which is effective as a treatment drug for neurodegenerative diseases (e.g., stroke, hypoglycemia, cardiac arrest,

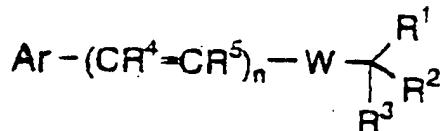
perinatal asphyxia, degenerative damage to neurons caused at the time of spinal cord injuries and the like, epilepsy, Huntington's chorea, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, diabetic neuropathy, retinal neurodegenerative diseases, etc.).

Another purpose of the present invention is to provide a treatment drug for retinal neurodegenerative diseases (e.g., retinal pigmentary degeneration, senile macular degeneration, diabetic neurodealgia, glaucoma, traumatic retinal detachment, etc.).

As a result of various types of research, the present inventors discovered that nitrone derivatives are effective as treatment drugs for retinal neurodegenerative diseases or other neurodegenerative diseases, and also discovered that the corresponding amines which are reduced forms of nitrone derivatives are converted to nitrone derivatives within the body and exhibit a similar effectiveness, resulting in the completion of the present invention.

The present invention relates to a treatment drug for retinal neurodegenerative diseases that contains one of the compounds represented by the formula:

[1] Formula 1:



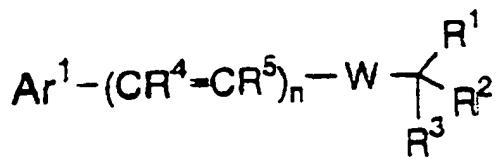
[In the formula, Ar represents a substitutable phenyl or a substitutable aromatic heterocyclic group. n represents 0, 1 or 2. W represents $-\text{CH}_2\text{NH}-$ or $-\text{CH}=\text{N}(\text{O})-$.

R^1 , R^2 and R^3 each independently represent substitutable alkyl, carboxyl and alkoxy carbonyl groups. However, any two of R^1 , R^2 or R^3 may be connected to each other to form a cycloalkane ring together with the connecting carbon atom, or all three of R^1 , R^2 and R^3 may be connected to each other to form a bicycloalkane ring or tricycloalkane ring together with the connecting carbon atoms. Said cycloalkane ring, said bicycloalkane ring or said tricycloalkane ring is also substitutable.

R^4 and R^5 each independently represent a hydrogen atom or substitutable alkyl.] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

one of the compounds represented by the formula:

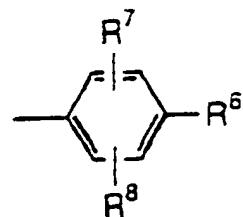
[2] Formula 2:



[In the formula, n, W, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are the same as in the above.

Ar¹ represents a substitutable 5-member ring aromatic heterocyclic group or a group represented by

Formula 3:



(R⁶ represents a halogen atom, trifluoromethyl, cyano or nitro group. R⁷ represents a hydrogen atom or substituent group. R⁸ represents a substituent group.)

However, if W is —CH₂NH—, Ar¹ is not a dichlorophenyl.]
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Examples of aromatic heterocyclic groups include 5-member ring or 6-member ring aromatic heterocyclic groups containing 1-3 atoms selected independently and arbitrarily from the group consisting of nitrogen atoms, sulfur atoms and oxygen atoms. Examples of 5-member ring aromatic heterocyclic groups include 5-member ring aromatic heterocyclic groups containing 1-3 atoms selected independently and arbitrarily from the group consisting of nitrogen atoms, sulfur atoms and oxygen atoms, and preferred specific examples include 5-member ring aromatic heterocyclic groups containing 1 or 2 atoms selected independently and arbitrarily from the group consisting of nitrogen atoms, sulfur atoms and oxygen atoms, e.g., pyrrolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, etc. Examples of 6-member ring aromatic heterocyclic groups include 6-member ring aromatic heterocyclic groups containing 1-3 atoms of nitrogen atoms, and specific examples include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, etc.

Examples of heterocyclic groups include aromatic heterocyclic groups, aliphatic heterocyclic groups, etc. Examples of aliphatic heterocyclic groups include 5-member ring or 6-member ring aliphatic heterocyclic groups containing 1-3 atoms selected independently and arbitrarily from the group consisting of nitrogen atoms, sulfur atoms and oxygen atoms. Examples of 5-member ring aliphatic heterocyclic groups include 5-member ring aliphatic heterocyclic groups containing 1-3 atoms selected independently and arbitrarily from the group consisting of nitrogen atoms, sulfur atoms and oxygen atoms, and preferred specific examples include 5-member ring aliphatic heterocyclic groups containing 1 or 2 atoms selected independently and arbitrarily from the group consisting of nitrogen atoms, sulfur atoms and oxygen atoms, e.g., pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, dioxolanyl, etc. Examples of 6-member ring aliphatic heterocyclic groups include 6-member ring aliphatic heterocyclic groups containing 1-3 atoms of nitrogen atoms, and specific examples include piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, etc.

Examples of substituent groups in the substitutable phenyl or substitutable aromatic heterocyclic group include a halogen atom, cyano, nitro, alkyl, halogen-substituted alkyl, alkoxy, alkoxy carbonyl, carbamoyl or alkyl-substituted carbamoyl group, and one or more of these may be substituted independently, and preferred substituent groups include a halogen atom, cyano, nitro, trifluoromethyl or other electrophilic substituent group, and more preferably a halogen atom and particularly preferably a fluorine atom.

In the substitutable phenyl, examples of the number of substituent groups include 1, 2 or 3, preferably 1 or 2, and more preferably 2. Examples of preferable substitution positions for these substituent groups include the 4 position, and the 2,4 positions in the case that multiple substituent groups are present.

Examples of alkyl groups include alkyl groups with 6 or fewer carbon atoms in a straight chain or branched chain, specifically methyl, ethyl, propyl, 1-methyl ethyl, butyl, 2-methyl propyl, pentyl, 1,2-dimethyl propyl, hexyl, 3-ethyl butyl, etc.

Examples of alkoxy groups include alkoxy groups with 6 or fewer carbon atoms in a straight chain or branched chain, specifically methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, butoxy, 2-methylpropoxy, pentyloxy, 1,2-dimethyl propoxy, hexyloxy, 3-ethyl butoxy, etc.

An alkoxyalkoxy refers to an alkoxy group substituted with an alkoxy.

An alkoxy carbonyl refers to a carbonyl group substituted with an alkoxy.

A halogen-substituted alkyl or halogen-substituted alkoxy refers to an alkyl or alkoxy group wherein one or more halogen atoms are substituted, and examples of each include trifluoromethyl or trifluoromethoxy, respectively.

Examples of alkanoyl groups in the alkanoyloxy or alkanoylamino group include alkanoyl groups with 6 or fewer carbon atoms in a straight chain or branched chain, specifically formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, 2-methyl butyl, hexanoyl, etc.

Examples of cycloalkyl groups include cycloalkyl groups with 3 to 8 carbon atoms, specifically cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, etc.

In the alkyl-substituted carbamoyl group, substitution with 1 or 2 independent alkyl groups can be performed.

Examples of halogen atoms include fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms, iodine atoms, etc. Preferable examples include fluorine atoms, chlorine atoms and bromine atoms, particularly preferable are fluorine atoms.

Examples of cycloalkane rings include cycloalkane rings with 3 to 8 carbon atoms, specifically cyclopropane rings, cyclobutane rings, cyclopentane rings, cyclohexane rings, cycloheptane rings, cyclooctane rings, etc.

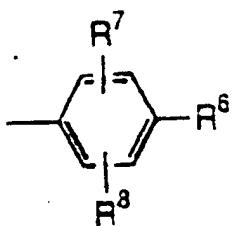
Examples of bicycloalkane rings include bicycloalkane rings with 7 to 10 carbon atoms, specifically bicyclo[2.2.1]heptane rings, bicyclo[2.2.2]octane rings, etc.

Examples of tricycloalkane rings include tricycloalkane rings with 7 to 13 carbon atoms, specifically adamantane rings, etc.

Examples of substituent groups in the substitutable alkyl, substitutable cycloalkane rings, substitutable bicycloalkane rings or substitutable tricycloalkane rings include cycloalkyl, heterocyclic groups, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkanoyloxy, alkanoylamino groups, etc, and one or more of these may be substituted independently.

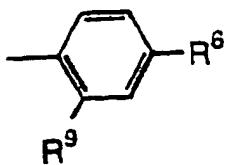
Preferred examples of Ar in Formula 1 and Ar¹ in Formula 2 include a 2-thienyl or a group represented by

Formula 3:



(R⁶, R⁷ and R⁸ have the same significance as in the above.) and more preferably a 2-thienyl or a group represented by

Formula 4:



(R⁶ has the same significance as in the above. R⁹ represents a halogen atom, cyano, nitro, alkyl, halogen-substituted alkyl, alkoxy, alkoxy carbonyl, carbamoyl or alkyl-substituted carbamoyl group.) and particularly preferable are 2-thienyl or a phenyl wherein 2 halogen atoms are substituted in the 2,4 positions.

Examples of R¹, R² and R³ in Formula 1 and Formula 2 include preferably substitutable alkyl groups and more preferably alkyl groups, and particularly preferably methyl groups.

Examples of W in Formula 1 and Formula 2 include preferably —CH=N(O)—.

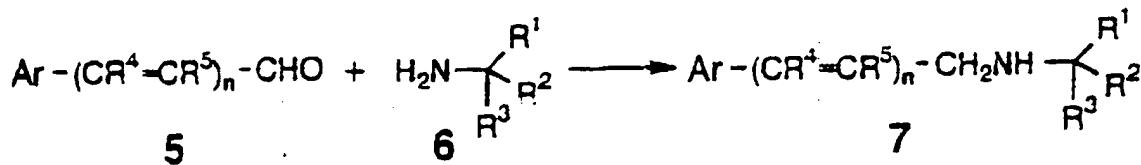
Examples of n in Formula 1 and Formula 2 include preferably 0 or 1, and particularly preferably 0.

Examples of pharmaceutically acceptable salts include pharmaceutically acceptable addition salts of inorganic acids or organic acids. Examples of inorganic acids include hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, etc. Examples of organic acids include acetic acid, oxalic acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, fumaric acid, etc. In addition, the compounds represented by Formula 1 or Formula 2 or pharmaceutically acceptable salts thereof may include hydrates thereof or other solvates thereof. In the event that there are geometric

isomers of the compounds represented by [Formula 1](#) or [Formula 2](#), then mixtures and isolates of each of the isomers are included.

The compounds represented by Formula 1 or Formula 2 can be manufactured by the following method, for example. Here follows an explanation using the compound of Formula 1 as an example, in the case in which W is $-\text{CH}_2\text{NH}-$ and the case in which it is $-\text{CH}=\text{N}(\text{O})-$.

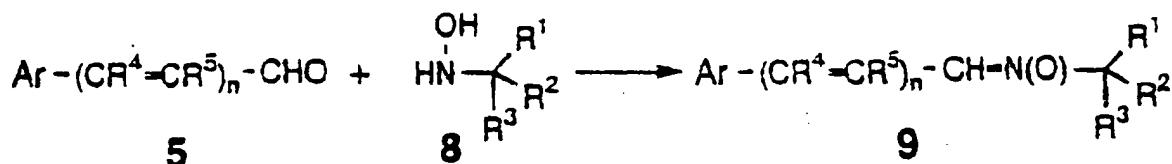
I. Case in which W is $-\text{CH}_2\text{NH}-$



(In the Formula, Ar, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 have the same significance as in the above.)

The aldehyde of Formula 5 and the amine of Formula 6 react in a suitable organic solvent in the presence of a suitable reducing agent as a reductive amination reaction, to obtain the compound of Formula 7 according to the present invention (J. Org. Chem., 55, 1736 (1990)). The reductive amination reaction can be performed using sodium borohydride, sodium cyanoborohydride or other borohydride reagents as the suitable reducing agent, or can be performed by a hydrogenation reaction in the presence of a palladium or other metallic catalyst. Examples of suitable organic solvents include methanol, ethanol or other alcoholic solvents. Examples of temperatures for the reaction include the range from 0°C to room temperature. The compound of Formula 5 and the compound of Formula 6 may be commercially available or synthesized easily by ordinary methods.

II. Case in which W is $-\text{CH}=\text{N}(\text{O})-$

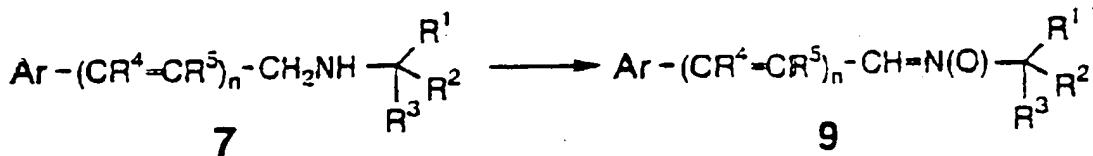


(In the Formula, Ar, n, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ have the same significance as in the above.)

The aldehyde of Formula 5 and the hydroxyamine of Formula 8 react in a suitable organic solvent to obtain the compound of Formula 9 according to the present invention. If necessary, an acid may be added as a catalyst. Examples of suitable organic solvents include toluene,

chloroform, ethyl acetate, THF, diethyl ether, methanol, ethanol, etc. Examples of acids include p-toluenesulfonic acid, trichloroacetic acid, acetic acid and other Brönsted acids, and phosphorus oxychloride, boron trifluoride, zinc chloride and other Lewis acids. Examples of reaction temperatures include the range from room temperature to the boiling point of the solvent.

The compound of Formula 8 may be synthesized easily by ordinary methods (J. Org. Chem., 57, 2624 (1992)), for example, N-hydroxy-t-butylamine can be obtained by reducing 1-dimethylnitroethane with zinc in the presence of acetic acid. Note that the compound of Formula 8 occurs in the reaction system, and can also be reacted as is.



(In the Formula, Ar, n, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ have the same significance as in the above.)

The compound of Formula 7 can be oxidized with a suitable oxidizing agent to obtain the compound of Formula 9 according to the present invention (J. Org. Chem., 55, 1736 (1990)). The oxidation reaction can be performed using hydrogen peroxide or the like as the oxidizing agent in the presence of sodium tungstate. Examples of suitable organic solvents include methanol, ethanol or other alcoholic solvents. Examples of temperatures for the reaction include the range from 0°C to the boiling point of the solvent.

The compound of Formula 1 or Formula 2 may be produced by ordinary methods. For example, it may be produced by column chromatography, recrystallization or the like. Possible recrystallization solvents include, for example, methanol, ethanol, 2-propanol or other alcohol solvents, diethyl ether or other ether solvents, ethyl acetate, or other ester solvents, toluene or other aromatic solvents, acetone or other ketone solvents, hexane or other hydrocarbon solvents, water, etc. or mixtures of these solvents, etc. In addition, the compound of Formula 1 or Formula 2 can be made into a pharmaceutically acceptable salt according to ordinary methods, and recrystallization or the like may also be performed thereafter.

The compound of Formula 1 or Formula 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be administered orally or non-orally. To wit, it can be administered orally in any form of administration used normally, for example, in the form of a tablet, capsule, syrup, liquid suspension or the like, and can also be administered as an injectable drug in the form of a

solution, emulsion, liquid suspension or other liquid. It can also be administered rectally in the form of a suppository. Such forms of administration can be manufactured according to ordinary methods by combining the active ingredients with ordinary carriers, excipients, binders, stabilizers and the like. When used in injectable drug form, buffering agents, solubilizers, isotonizers and the like may be added. The dosage and frequency of administration differ depending on the symptoms, age, weight, form of administration and the like, but when administered orally, it can be administered in a dosage of 1-1000 mg or preferably 10-500 mg per day for an adult in a single dose or divided into multiple doses. When administered as an injectable drug, it can be administered in a dosage of 0.1-500 mg or preferably 3-100 mg in a single dose or divided into multiple doses.

[Page 30]

Here follows an illustration of the structure of compounds obtained in Exemplary Embodiments 1-34.

[Pages 33-35]

It is known that when albino rats are continuously irradiated with white light for a fixed period of time, degenerative shedding of extraretinal granular cells* occurs (L.M. Rapp, et al., New York: Plenum, 135 (1980)). The efficacy of the compound of Formula 1 or Formula 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be evaluated using its retinal protective action in the retinal damage model (rat) due to continuous light irradiation based on this example. Specifically, the efficacy of the present invention is demonstrated by the following experiment.

Exemplary Embodiment 35

Pharmacological Efficacy with Respect to White Light Continuous Irradiation Damage

Male SD rats (Charles River Japan) were purchased at 8 weeks of age, fed for one week in a light/dark cycle (light period 8:00-20:00), and then fed for two days within a white-light continuous irradiation damage apparatus. A "white-light continuous irradiation damage apparatus" is a feeding box with mirrors applied to all inside surfaces 1020 mm long, 425 mm wide and 520 mm high with a lid made of an acrylic plate. Round-the-clock 24-hour continuous illumination of the interior of this apparatus is performed from above with white fluorescent lamps. The average illumination of the interior of this apparatus at this time is 174.2 foot candle. After being fed here for two days, the rats were placed in a dark chamber and allowed to adapt to the dark for 1-4 hours. The rats were fixed in a brain fixation apparatus under pentobarbital anesthesia, a mydriasis-inducing agent was administered in eye drops, electrodes were attached to the cornea, center of the forehead and bottom of the earlobe, and the response potential to optical stimulation of a fixed intensity was measured by an ERG (electroretinogram). The degree of damage to the retina was evaluated from the amplitude of the α waves of the ERG which derive from the extraretinal granular cells (photoreceptor cells). The test substance was administered within the peritoneal cavity immediately before the subjects were placed in the damage apparatus and at the same time on the next day, to evaluate its protective effect.

Following the experimental method described above, using four rats, the compound of the present invention was suspended or dissolved in a 0.5% methyl cellulose (MC) solution and administered intraperitoneally at a dosage of 50 mm/kg. In the same manner, 0.5% MC was

*Literal translation of term not appearing in standard medical dictionaries. Appears to refer to photoreceptor cells in the eye. -Tr.

administered intraperitoneally to a MC-administered group and a group of rats fed in a 12-hour light/dark cycle were used as a control group. The extent of recovery from the damage is expressed as % recovery, and the results are presented in Table 1.

$$\% \text{ recovery} = (a - c) \div (b - c) \times 100$$

- a: amplitude of the α waves of the test compound-administered group
- b: amplitude of the α waves of the control group
- c: amplitude of the α waves of the MC-administered group

Table 1

Compound	% recovery (Mean \pm S.E.M.)	Number of cases
PBN	15.4 \pm 6.3	8
Compound of Exemplary Embodiment 1	105.0 \pm 8.0	4
Compound of Exemplary Embodiment 2	36.4 \pm 5.2	4
Compound of Exemplary Embodiment 10	22.2 \pm 8.1	4
Compound of Exemplary Embodiment 18	24.8 \pm 5.3	4
Compound of Exemplary Embodiment 26	40.1 \pm 7.2	4
Compound of Exemplary Embodiment 27	58.0 \pm 14.7	4

Exemplary Embodiment 36

Metabolism within the Body of the Compound of Exemplary Embodiment 18 into the Compound of Exemplary Embodiment 1

Male Wistar rats (Charles River Japan) were purchased at 6 weeks of age and fed for one week at constant temperature and constant humidity. The compound of Exemplary Embodiment 18 was suspended in a 0.5% MC solution at 10 mg/ml and administered intraperitoneally under light ether anesthesia (50 mm/kg, 5 ml/kg, n=3). At 30 minutes and 6 hours after administration, all blood was collected from the descending aorta. The blood was centrifuged using a Separapid* tube (serum separating agent-containing coagulation-promoting *spitz***) to obtain blood serum, and the concentrations (μ g/ml) of the compound of Exemplary Embodiment 18 and the compound of Exemplary Embodiment 1 in the blood serum are analyzed by negative-phase high-speed liquid chromatography. The results of this are shown in Table 2.

*Spelling uncertain. Perhaps a trademark. -Tr.

**This appears to be a transliteration into Japanese of a German word, perhaps *Spitze* which means "tip." -Tr.

Table 2

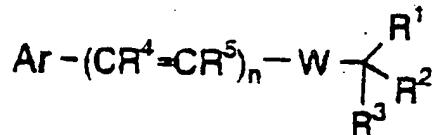
	After 30 minutes	After 6 hours
Concentration of compound of Exemplary Embodiment 18	13.9	2.14
Concentration of compound of Exemplary Embodiment 1	0.42	1.67

Possibility of Industrial Usage

The present invention can provide treatment drugs for retinal neurodegenerative diseases. In addition, it can provide a novel compound which is effective as a treatment drug for neurodegenerative diseases.

[Pages 36-39]

1. A treatment drug for retinal neurodegenerative diseases that contains one of the compounds represented by the Formula:



[In the formula, Ar represents a substitutable phenyl or a substitutable aromatic heterocyclic group. n represents 0, 1 or 2. W represents $-\text{CH}_2\text{NH}-$ or $-\text{CH}=\text{N}(\text{O})-$.

R¹, R² and R³ each independently represent substitutable alkyl, carboxyl and alkoxy carbonyl groups. However, any two of R¹, R² or R³ may be connected to each other to form a cycloalkane ring together with the connecting carbon atom, or all three of R¹, R² and R³ may be connected to each other to form a bicycloalkane ring or tricycloalkane ring together with the connecting carbon atoms. Said cycloalkane ring, said bicycloalkane ring or said tricycloalkane ring is also substitutable.

R⁴ and R⁵ each independently represent a hydrogen atom or substitutable alkyl.]
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.]

2. A treatment drug for retinal neurodegenerative diseases that contains one of the compounds according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the substitutable phenyl or substitutable aromatic heterocyclic group is a halogen atom, cyano, nitro, alkyl, halogen-substituted alkyl, alkoxy, halogen-substituted alkoxy, alkoxy carbonyl, carbamoyl or alkyl-substituted carbamoyl group, and the substituent groups in the substitutable alkyl, substitutable cycloalkane ring, substitutable bicycloalkane ring or substitutable tricycloalkane ring is a cycloalkyl, heterocyclic group, alkoxy, alkoxy alkoxy, alkanoyloxy or alkanoyl amino group.

3. A treatment drug for retinal neurodegenerative diseases that contains one of the compounds according to Claim 1 or 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein n is 0.

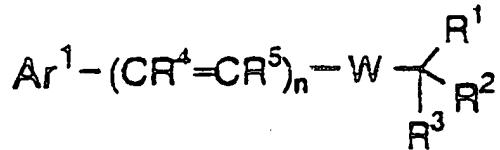
4. A treatment drug for retinal neurodegenerative diseases according to one of Claims 1-3 wherein Ar is a 2-thienyl or phenyl in which 1 to 3 halogen atoms can be substituted.

5. A treatment drug for retinal neurodegenerative diseases according to one of Claims 1-3 wherein Ar is a 2-thienyl, 2,4-difluorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-bromophenyl, 2,6-difluorophenyl or 2,4-dichlorophenyl.

6. A treatment drug for retinal neurodegenerative diseases according to one of Claims 1-5 wherein R¹, R² and R³ each independently represent substitutable alkyl groups.

7. A treatment drug for retinal neurodegenerative diseases according to one of Claims 1-6 wherein W is —CH=N(O)—.

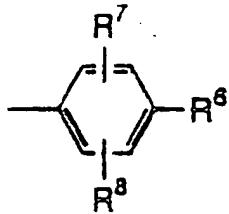
8. One of the compounds represented by the Formula:



[In the formula, n, W, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ has the same significance as in Claim 1.

Ar¹ represents a substitutable 5-member ring aromatic heterocyclic group or a group represented by

Formula:



(R⁶ represents a halogen atom, trifluoromethyl, cyano or nitro group. R⁷ represents a hydrogen atom or substituent group. R⁸ represents a substituent group.)

However, if W is —CH₂NH—, Ar¹ is not a dichlorophenyl.] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

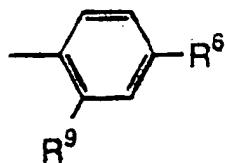
9. One of the compounds according to Claim 8 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the substituent group in the substitutable 5-member ring aromatic heterocyclic group or the substituent group in R⁷ or R⁸ is a halogen atom, cyano, nitro, alkyl, halogen-substituted alkyl,

alkoxy, alkoxycarbonyl, carbamoyl or alkyl-substituted carbamoyl group, and the substituent groups in the substitutable alkyl, substitutable cycloalkane ring, substitutable bicycloalkane ring or substitutable tricycloalkane ring is a cycloalkyl, heterocyclic group, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkanoyloxy or alkanoylamino group.

10. One of the compounds according to Claim 8 or 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein n is 0.

11. One of the compounds according to one of Claims 8-10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Ar¹ is a 2-thienyl or a group represented by

Formula:



(R⁶ has the same significance as in Claim 8. R⁹ represents a halogen atom, cyano, nitro, alkyl, halogen-substituted alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, carbamoyl or alkyl-substituted carbamoyl group.)

12. One of the compounds according to one of Claims 8-10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Ar¹ is a 2-thienyl, 2,4-difluorophenyl, 4-bromophenyl or 2,4-dichlorophenyl.

13. One of the compounds according to one of Claims 8-12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R¹, R² and R³ each independently represent substitutable alkyl groups.

14. One of the compounds according to one of Claims 8-13 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W is —CH=N(O)—.

